

BEST AVAILABLE COPY

DERWENT-ACC-NO: 1995-136792

DERWENT-WEEK: 199719

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Lipase inhibitors contg. flavonoid cpd. as active agent - used in foods and drinks and for prevention and therapy of obesity

----- KWIC -----

The lipase inhibitors are luteolin (R1, R3 = H, R2 = OH), apigenin (R1, R2 and R3 = H), kaempferol (R1 = OH, R2 and R3 = H), quercetin (R1, R2 = OH, and R3 = H) or myricetin (R1, R2 and R3 = OH).

In an example, the samples of luteolin, apigenin, kaempferol, quercetin, and myricetin were added to McIlvaine buffer contg. 4-methylumbelliferone oleate and swine spleen lipase, and reacted at 37deg.C for 20 mins.. Lipase inhibition effect was measured by counting fluorescence of 4-methylumbelliferone.

IC50 (mug) of luteolin was 0.41, apigenin, 0.25, kaempferol, 0.14, quercetin, 0.60, and myricetin, 0.51. The lipase inhibition rate of the each substance was higher than that of epigallocatechingalate (1.0).

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-61927

(43) 公開日 平成7年(1995)3月7日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/35	ADN	9454-4C		
A 2 3 L 3/3544				
C 1 2 N 9/99		9152-4B		
// C 0 7 D 311/30				

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平5-210067	(71) 出願人	390002990 株式会社ロッテ 東京都新宿区西新宿3丁目20番1号
(22) 出願日	平成5年(1993)8月25日	(72) 発明者	奥田 拓男 岡山県岡山市津島中1-1-1 岡山大学 薬学部内
		(72) 発明者	吉田 隆志 岡山県岡山市津島中1-1-1 岡山大学 薬学部内
		(72) 発明者	波田野 力 岡山県岡山市津島中1-1-1 岡山大学 薬学部内
		(74) 代理人	弁理士 浜田 治雄

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リパーゼ阻害剤およびこれを添加した飲食品

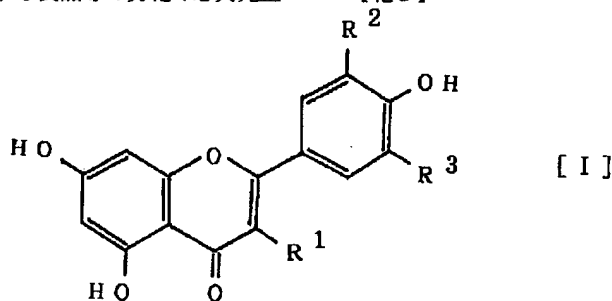
(57) 【要約】

【目的】 生体内で脂質の消化吸収を司り、肥満症の鍵を握る腓リパーゼに対して著しく高い阻害作用を示し、この腓リパーゼを阻害して肥満の抑制や予防に寄与し得ると共に、リパーゼに起因する食品等の劣化や悪臭発生

の防止に利用することができる安全性の高いリパーゼ阻害剤およびこれを添加、混合してなる飲食品を提供する。

【構成】 リパーゼ阻害剤の有効成分として、式(1)

【化1】



(式中、R¹、R² および R³ は、各々独立して、水素原子またはヒドロキシル基を示す。) で示されるフラボ

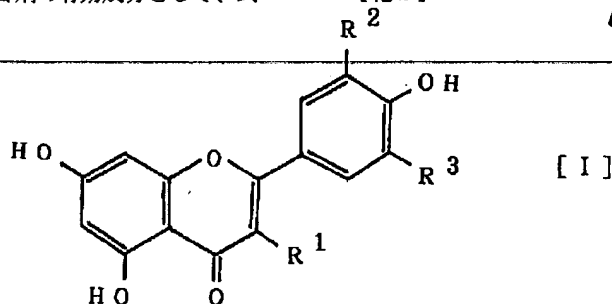
ノイド類を含有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 リパーゼ阻害剤の有効成分として、式 *

* (1)

【化1】



BEST AVAILABLE COPY

(式中、R¹、R² および R³ は、各々独立して、水素原子またはヒドロキシル基を示す。) で示されるフラボノイド類を含有することを特徴とするリパーゼ阻害剤。

【請求項2】 請求項1記載のリパーゼ阻害剤を添加、混合してなることを特徴とする飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、リパーゼ阻害剤に関し、更に詳しくは、生体内で脂質の消化吸収に関与する膵リパーゼを有効に阻害して、肥満の抑制や予防に寄与し得る安全性の高いリパーゼ阻害剤に関する。また、このリパーゼ阻害剤は、リパーゼに起因する飲食品等の劣化や悪臭発生の防止に利用することができる。

【0002】

【従来の技術】ヒトにおいて、リパーゼ（膵リパーゼ）は、脂質の消化吸収の最初の酵素であり、膵リパーゼを阻害して、肥満症を抑制したり予防する薬剤の開発が既に試みられている。例えば、特開昭55-98114号に記載された抗肥満及びトリグリセリド減少剤、特開昭61-152663号に記載されたオキセタノン類および特開平1-102022号に記載された肥満予防剤等を例示することができる。

【0003】また、同様の目的で、穀類、豆類から分離した阻害物質を添加した飲食品（特開昭64-34264号）や、脂肪に富んだ種子からの阻害物質の抽出法（特開昭49-41580号）等が開示されている。

【0004】一方、飼料（Fodder plant）のタンニン類が、リパーゼを阻害することが知られている（British J. Nutrition, 60, 275 (1988)）。また、大豆や穀類、大根種子からの蛋白質が、これを阻害することが報告されている（Agric. Biol. Chem., 37, 1225, (1973)、Nurt. Rep. Int., 32, 1107 (1985)、日本食品工業会誌、35, 430 (1988)）。また、ヘミセルロースや小麦ふすま等（J. Food Sci., 49, 956 (1984)、Am. J. Clin. Nutr., 42, 629 (1985)）、大根種子のフォス※50

※ファチジルコリン（明治大学農学部研究報告、73、9 (1986)）、ミオイノシトール（J. Food Sci., 53, 250 (1988)）等によるリパーゼ阻害に関する報告がある。

【0005】生薬類については、微生物リパーゼに対するものとして、ジャクヤク、オオレン、オオバク、ボタンビ、ゲンノショウコ、茶等の14種の生薬の抽出物が開示されている（特開昭64-90131号）。また、各種天然物抽出物に関して、リパーゼ阻害作用を調べた結果が報告されている（明治大学農学部研究報告、69、15 (1985)）。

【0006】更に、最近では、ピーマン、かぼちゃ、しめじ、まいたけ、ひじき、緑茶、紅茶、ウーロン茶の水抽出物からなるリパーゼ阻害剤（特開平3-219872号）および緑茶中の主要な成分であるエピガロカテキンガレートを配合することを特徴とする脂質吸収抑制食品に関する特許（特開平3-228664号）が公示されている。

【0007】一方、フラボノイド類に関しては、肥満や糖尿病予防を目的として、ラット小腸α-グルコシダーゼに対するフラボン類の影響が調べられており、ミリセチンや合成のフラボン類に阻害効果があることが報告されている（Chem. Pharm. Bull., 34, 838 (1986)）。また、虫歯予防を目的として、フラボノール類であるケルセチンがS. Mutansデキストランシュクラゼを阻害することが報告されている（Agric. Biol. Chem., 48, 2143 (1984)）。また、炎症反応に関与するグリオキサラーゼIの活性をケルセチン、フィセチン、モリン、ミリセチン等のフラボノール類が阻害すること（農化誌、57, 765 (1983)）、また痛風に関与するとされるキサンチンオキシダーゼに対し、アピゲニン、ルテオリンのフラボン類およびその一部の配糖体、並びにケンフェロールおよびケルセチンなどのフラボノール類およびその配糖体による阻害が報告されている（生薬学雑誌、41, 116 (1987)）。その他、酵母α-グルコシダーゼ（Agric. Biol. Chem., 48, 1559 (1984)）、アルカリ性フォ

スファターゼ（農化誌、54、171（1980））に対する作用が報告されている。

【0008】リパーゼに対するフラボノイド類の効果については、大豆のイソフラボンに関する研究のみであり、この場合大豆イソフラボンが大豆発芽のリパーゼを阻害するが、膵臓リパーゼに対しては弱い阻害を示すことが報告されているのみである（熊本女大学紀要、33、60（1981））。

【0009】以上のように、フラボノイド類に関する報告は多数あるが、本発明のフラボノイド類がリパーゼ阻害効果を有することを記載した文献はない。

【0010】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、生体内で脂質の消化吸収を司り、肥満症の鍵を握る膵リパーゼに対*

*して著しく高い阻害作用を示し、これを阻害して肥満の抑制や予防に寄与し得ると共に、リパーゼに起因する食品等の劣化や悪臭発生の防止に利用することができる安全性の高いリパーゼ阻害剤およびこれを添加した飲食品を提供することを目的とする。

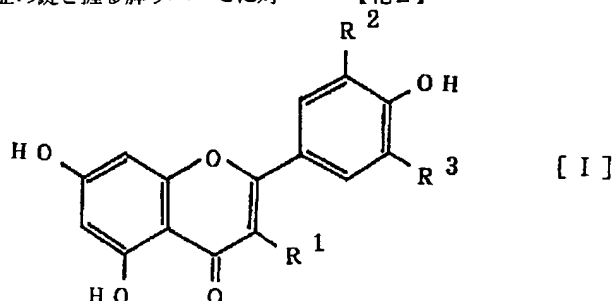
【0011】安全性が高い天然成分について、リパーゼ活性の阻害効果を有する成分を多年にわたり広く探索した結果、式（1）で示されるフラボノイド類に高いリパーゼ阻害効果のあることを突き止めるに至った。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、リパーゼ阻害剤の有効成分として、式（1）

【0013】

【化2】



【0014】（式中、R¹、R²およびR³は、各々独立して、水素原子またはヒドロキシル基を示す。）で示されるフラボノイド類を含有することを特徴とするリパーゼ阻害剤が提供される。

【0015】これらのフラボノイド類は、単品または数種を混合して使用することができる。また、これらのフラボノイド類は、そのまま、あるいは適切な溶媒で希釈した溶液もしくは懸濁液として使用することができる。さらに、混合、乾燥等の通常の操作により、他の添加物と配合して粉末状あるいはペースト状として使用することができる。

【0016】これらのフラボノイド類は、適宜製剤化して、リパーゼ阻害剤として使用することができる。また、飲食品等に予め添加、混合して使用することができる。さらに、これらのフラボノイドは、適宜配糖化して使用することも可能である。

【0017】

【作用】これらのフラボノイド類は、従来よりリパーゼ阻害作用が高いとされる緑茶成分のエピガロカテキンガレートよりも阻害効果が高く、かつ天然の植物由来のものであるため安全性の高いリパーゼ阻害剤を提供することができる。

【0018】これらのリパーゼ阻害剤は、油脂の消化吸収の阻害に基く肥満予防に利用することができ、またリパーゼに起因する食品等の劣化、悪臭の発生の防止に利用することができる。

※【0019】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明は以下の実施例にのみ限定されるものではない。

【0020】実施例1（リパーゼ活性測定法）

リパーゼ活性の測定は、基質に蛍光性の4-メチルウンベリフェロンのオレイン酸エステル（4-MUO）を使用し、反応によって生成した4-メチルウンベリフェロンの蛍光を測定することによって行った。

【0021】小試験管に、基質である4-MUO懸濁液100μl、ブタ膵リパーゼ（Sigma社製）溶液50μl、緩衝液50μlを採り、最終的に4-MUO 0.05mM、ブタ膵リパーゼ2.2μg、McIlvaine緩衝液（pH7.4）の条件で、37℃で20分間反応させた。0.1N塩酸1mlを添加して反応を停止させ、0.1Mクエン酸ナトリウムを2ml添加して、溶液のpHを4.3付近とした後、反応によって生成した4-メチルウンベリフェロンの蛍光（励起波長320nm、蛍光波長450nm）を、蛍光光度計により測定した。

【0022】実施例2（リパーゼ阻害効果の測定）

リパーゼ活性に及ぼす試料の阻害効果の測定は、実施例1に示したリパーゼ活性の測定系に試料を添加して反応させ、活性に対する影響を調べることにより行った。

【0023】各試料は、50%テトラヒドロフラン（THF）に溶解し、実施例1に示した反応系のMcIlv

※50

aine緩衝液5 μ lの代りに、試料の50%THF溶液の5 μ lを添加して反応させた。対照は、50%THFを5 μ lを添加して同様に反応させた。阻害活性は、試料無添加の対照の活性を半分にする試料添加量(IC₅₀(μ g))で示した。

*【0024】実施例3(フラボノイド類の阻害効果)
上記の実施例に従って、本発明のフラボノイド類のリパーゼ阻害効果を調べた。その結果を表1に示す。
【0025】

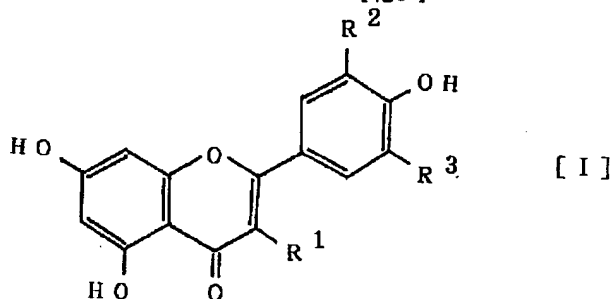
*【表1】

フラボン類およびフラボノール類のリパーゼ阻害効果

試 料	構 造			IC ₅₀ (μ g)
	R ¹	R ²	R ³	
ルテオリン	H	OH	H	0.41
アピゲニン	H	H	H	0.25
ケンフェロール	OH	H	H	0.14
ケルセチン	OH	OH	H	0.60
ミリセチン	OH	OH	OH	0.51
エピガロカテキンガレート				1.0

【0026】

※※【化3】



【0027】緑茶の主成分であるエピガロカテキンガレートは、リパーゼ阻害効果が高いことが知られているが、本発明のフラボノール類には、エピガロカテキンガレートよりも明らかに高い阻害効果が認められた。

【0028】

【発明の効果】本発明によれば、生体内で脂質の消化吸収を司り、肥満症の鍵を握る膵リパーゼに対して著しく高い阻害作用を示し、これを阻害して肥満の抑制や予防に寄与し得ると共に、リパーゼに起因する食品等の劣化や悪臭発生の防止に利用することができる安全性の高いリパーゼ阻害剤が提供される。

【0029】本発明による、フラボノイド類を有効成分とするリパーゼ阻害剤は、リパーゼ阻害活性が知られて★

★いる緑茶成分エピガロカテキンガレートよりもリパーゼ阻害効果が高く、消化酵素リパーゼの働きを阻害し、脂質の消化吸収を抑制し、脂肪摂取による肥満を予防することができる。。

【0030】本発明による、フラボノイド類を有効成分とするリパーゼ阻害剤は、エピガロカテキンガレートのような著しい渋みはなく、食品などの味を劣化させることなく、添加、配合、することができる。また、日常摂取している野菜類や飲料にも少量含まれており、安全性が高いリパーゼ阻害物質である。さらに、リパーゼに起因する食品の劣化、悪臭の発生の防止にも利用することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 志村 進

埼玉県浦和市沼影1-23-6

(72)発明者 伊東 禧男

東京都清瀬市野塩3-26-11

BEST AVAILABLE COPY